

Versione 30.07.2008

PROTOCOLLO DI STUDIO

IRMA

**CARCINOMA DELLA MAMMELLA A BASSO RISCHIO DI RECIDIVA LOCALE:
IRRADIAZIONE PARZIALE E ACCELERATA CON RADIOTERAPIA CONFORMAZIONALE
TRIDIMENSIONALE (3D-CRT) VS. RADIOTERAPIA STANDARD DOPO CHIRURGIA
CONSERVATIVA (STUDIO DI FASE III)**

**UNITA' OPERATIVE PROPONENTI: UU.OO. DI RADIOTERAPIA DI BOLOGNA AOSP,
BOLOGNA AUSL, FERRARA, FORLÌ, MODENA, PARMA, PIACENZA, RAVENNA,
REGGIO EMILIA, RIMINI**

**SPERIMENTATORI : L. ARMAROLI, E. BARBIERI, F. BERTONI, L. BUSUTTI, M.
CARDINALI, F. CARTEI, E. EMILIANI , G. FREZZA, M. FUMAGALLI , M. GIANNINI,
F. PERINI, M. VANZO**

ESTENSORI DEL PROTOCOLLO: G.FREZZA, F.BERTONI, R D'AMICO

SEDE DEL DATA CENTER

**Ufficio sperimentazioni cliniche, Dipartimento Integrato di Oncologia ed Ematologia,
Azienda Ospedaliera Policlinico, Università degli Studi di Modena di Reggio Emilia**

R. D'Amico, G. Gordana, R. Vicini

Tel. 059 4223865

damico.roberto@unimore.it

CENTRO COORDINATORE:

**U.O. Radioterapia Oncologia - Ufficio sperimentazioni cliniche, Dipartimento
Integrato di Oncologia ed Ematologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria di
Modena .**

MEMBRI DELLO STEERING COMMITTEE DEL COMITATO SCIENTIFICO E DEL COMITATO DI MONITORAGGIO

Steering Commette:

G. Frezza
A. Martoni
M. Taffurelli
R. D'Amico
M. Pajusco
P. Chiovati
V. Eusebi

Comitato scientifico:

L. Armaroli
E. Barbieri
F. Bertoni
L. Busutti
M. Cardinali
F. Cartei
E. Emiliani
G. Frezza
M. Fumagalli
M. Giannini
F. Perini
M. Vanzo
A. Liberati
D. Amadori
G. Natalini

Comitato di monitoraggio:

B. Gallo
V. Torri
R. Fossati
R. Orecchia
M. Valli

SCHEMA E SINOSI PROTOCOLLO IRMA

SCHEMA

CHIRURGIA

Chirurgia conservativa (inclusa ampia resezione mammaria e nodulectomia + biopsia del linfonodo sentinella e/o dissezione ascellare)

VALUTAZIONE CRITERI DI ELEGGIBILITA' (Capitolo 4)

ARRUOLAMENTO E CONSENSO INFORMATO (Appendice II)

STRATIFICAZIONE per T e N e Chemioterapia

RANDOMIZZAZIONE (Capitolo 10)

TRATTAMENTO

RADIOTERAPIA:

- **Braccio sperimentale** 38.5 Gy totali in 10 frazioni (3.85 Gy per frazione), 2 volte al giorno con un intervallo di almeno 6 ore tra le due frazioni, per 5 giorni lavorativi consecutivi.
- **Braccio di controllo** 45 Gy/18 frazioni, o 50 Gy/25 frazioni, o 50,4 Gy/28 frazioni, 1 volta al giorno per 5 giorni alla settimana (è consentito boost di 10 – 16 Gy se utilizzato come trattamento convenzionale dal singolo centro partecipante).

TERAPIA MEDICA

Il trattamento radioterapico dovrà iniziare entro 12 settimane dall'intervento chirurgico in assenza di un precedente trattamento chemioterapico. Nelle pazienti sottoposte a chemioterapia la radioterapia deve iniziare almeno 2 settimane dopo l'ultimo ciclo di chemioterapia e non oltre 5 settimane dal termine di essa. La TERAPIA ENDOCRINA (tamoxifene, inibitori dell'aromatasi) può essere somministrata contemporaneamente alla radioterapia

FOLLOW-UP

SINOSI DELLO STUDIO

Titolo del protocollo

Protocollo di studio IRMA: carcinoma della mammella a basso rischio di recidiva locale: irradiazione parziale e accelerata con radioterapia conformazionale tridimensionale (3d-crt) vs. radioterapia standard dopo chirurgia conservativa (studio di fase III).

Sponsor dello studio

Il presente studio è stato disegnato e messo a punto all'interno del programma Ricerca e Innovazione Emilia Romagna (PRI ER). Lo studio non ha sponsor commerciali e ricade nella casistica degli studi indipendenti previsti dal D.M. 17.12.2005. Il programma PRI ER garantirà un contributo allo studio per i primi tre anni di reclutamento attraverso il Fondo regionale per l'Innovazione, per la copertura dei costi di coordinamento e data management sostenuti dal Centro Coordinatore.

Obiettivi primari

Lo studio si propone di valutare se l'irradiazione parziale ipofrazionata ed accelerata della sola cavità chirurgica, nelle pazienti affette da carcinoma della mammella a basso rischio di ricaduta locale sottoposte a chirurgia conservativa, non è inferiore all'irradiazione postoperatoria con frazionamento convenzionale dell'intera mammella per quanto riguarda il controllo locale (incidenza di recidive ipsilaterali come primo evento).

Obiettivi secondari

Confrontare le sopravvivenze globali, libere da recidive locoregionali (fatta eccezione per i tumori controlaterali e i secondi tumori), libere da ricadute a distanza (fatta eccezione per le ricadute locali o regionali o nella mammella controlaterale) nelle pazienti trattate con radioterapia convenzionale e irradiazione parziale accelerata.

Valutare se l'irradiazione parziale accelerata offre risultati cosmetici, tossicità acute comparabili rispetto all'irradiazione convenzionale.

Lo studio prevede inoltre l'attivazione di due sottoprogetti che riguardano l'impatto economico-organizzativo del trattamento e la sua influenza sulla qualità di vita e sfera psico-sociale del paziente (vedi sottoprogetti).

Eventuale collegamento con altri studi nazionali ed internazionali

Sono attualmente in corso studi analoghi che tuttavia valutano diverse modalità d'irradiazione parziale.

Disegno dello studio

Studio randomizzato controllato di fase III multicentrico in aperto di non inferiorità.

Numero dei centri e dei casi

Partecipano allo studio 9 centri di radioterapia dell'Emilia Romagna ed è previsto un arruolamento di 3302 pazienti.

Popolazione target dello studio

Donne di età \geq 49 anni, ECOG 0-2, sottoposte a chirurgia mammaria conservativa per carcinoma della mammella invasivo, pT 1-2 ($<$ 3 cm di diametro) pN0-N1 M0, unifocale, margini di resezione istologicamente negativi (\geq 2 mm) al primo intervento o dopo successivo ampliamento.

Durata del reclutamento e della osservazione successiva

Sono previsti un reclutamento di 3 anni e un periodo di osservazione di 5 anni per una durata complessiva dello studio di 8 anni.

Criteri di eleggibilità (inclusione)

- Carcinoma della mammella invasivo confermato istologicamente
- pT 1-2 (< 3 cm di diametro) pN0-N1 M0 secondo la classificazione TNM
- Malattia unifocale (confermata radiologicamente e istologicamente)
- Istotipi eleggibili: tutti fatta eccezione per gli istotipi non epiteliali (linfoma, sarcoma)
- Stato recettoriale ormonale: indifferente
- Pazienti sottoposte a chirurgia mammaria conservativa per neoplasie di diametro < 3 cm ed a biopsia del linfonodo sentinella o a dissezione ascellare di prima istanza.
- Margini della resezione mammaria istologicamente negativi (≥ 2 mm) al primo intervento o dopo successivo ampliamento
- Conferma radiologica del pezzo operatorio dell'inclusione delle lesioni occulte e/o delle microcalcificazioni qualora presenti nella mammografia eseguita pre-intervento
- Posizionamento di 3-6 clips metalliche, o comunque di un numero adeguato a delineare l'area di exeresi chirurgica (letto tumorale)
- Devono essere trascorse almeno due settimane dalla fine della chemioterapia qualora questa venga somministrata prima della radioterapia; in assenza di un trattamento chemioterapico l'intervallo tra chirurgia e radioterapia deve essere inferiore o uguale a 12 settimane
- Non deve essere eseguita alcuna chemioterapia durante e per almeno due settimane dopo il completamento della radioterapia
- Ammessa terapia con tamoxifene o inibitori dell'aromatasi concomitante
- Età ≥ 49 anni
- Sesso: femminile
- Stato menopausale: non specificato
- Performance status: 0-2 secondo ECOG
- Aspettativa di vita: almeno 5 anni
- Consenso informato: si
- Contraccezione non ormonale nelle pazienti fertili
- Pazienti tecnicamente eleggibili per una radioterapia (vedi paragrafo 7.2)

Criteri di esclusione

- Carcinoma in situ (CLIS e DCIS)
- Neoplasie mammarie non epiteliali (sarcoma, linfoma etc.)
- Micro/macrometastasi in > 3 linfonodi ascellari; micro/macrometastasi nei linfonodi mammari interni e/o sovra e sottoclaveari
- Carcinomi multicentrici (lesioni in diversi quadranti della mammella o nello stesso quadrante ma separate da almeno 4 cm) o lesioni clinicamente o radiologicamente sospette nella mammella ipsilaterale), a meno che la natura tumorale non sia stata esclusa mediante prelievo biotico o agoaspirato.
- Linfonodi palpabili o radiologicamente sospetti in sede: ascellare controlaterale, sopra e infraclavicolare, mammaria interna (a meno che non ne sia stata esclusa la natura tumorale mediante prelievo biotico o agoaspirato)
- Trattamenti per precedenti carcinomi mammari controlaterali o ipsilaterali
- Malattia di Paget del capezzolo

- Coinvolgimento cutaneo di malattia, indipendentemente dal diametro tumorale
- Metastasi a distanza
- Pregressi trattamenti radianti sulla regione toracica
- Pregressa chemioterapia neoadiuvante
- Malattie del collagene (lupus eritematoso sistemico, sclerodermia, dermatomiosite)
- Altre condizioni patologiche che limitino l'aspettativa di vita a < 5 anni
- Malattie psichiatriche o di altra natura che precludano di fornire un consenso informato al trattamento
- Altre neoplasie negli ultimi 5 anni ad eccezione dei tumori della cute a parte il melanoma e le lesioni squamose intraepiteliali (SIL) della cervice uterina
- Gravidanza e allattamento

Trattamento

Le pazienti saranno randomizzate per ricevere uno dei seguenti trattamenti:

Braccio sperimentale 38.5 Gy totali in 10 frazioni (3.85 Gy per frazione), 2 volte al giorno con un intervallo di almeno 6 ore tra le due frazioni, per 5 giorni lavorativi consecutivi.

Braccio di controllo 45 Gy/18 frazioni, o 50 Gy/25 frazioni, o 50,4 Gy/28 frazioni, 1 volta al giorno per 5 giorni alla settimana (è consentito boost di 10 – 16 Gy se utilizzato come trattamento convenzionale dal singolo centro partecipante).

Terapia medica Il trattamento radioterapico dovrà iniziare entro 12 settimane dall'intervento chirurgico in assenza di un precedente trattamento chemioterapico. Nelle pazienti sottoposte a chemioterapia la radioterapia deve iniziare almeno 2 settimane dopo l'ultimo ciclo di chemioterapia e non oltre 5 settimane dal termine di essa. La TERAPIA ENDOCRINA (tamoxifene, inibitori dell'aromatasi) può essere somministrata contemporaneamente alla radioterapia

Endpoints

Primario: sopravvivenza libera da ricaduta locale ipsilaterale come primo evento

Secondari: sopravvivenza globale, libere da recidive locoregionali, libere da ricadute a distanza, tossicità acute e tardive (RTOG) e risultato cosmetico

Programma di valutazione e di follow up

Sono previste visite di controllo durante la radioterapia, a fine trattamento, a 6 settimane, 3-6-12 mesi a partire dal termine della radioterapia e poi una volta all'anno fino alla conclusione del 5 anno.

Analisi dei dati

L'irradiazione parziale sarà considerata non inferiore a quella standard se l'estremo superiore dell'intervallo di confidenza dell'HR al 95% (ad una coda) non supererà il valore stabilito di 1.5

Lo studio è stato dimensionato rispetto al tasso di recidive mammarie locali ipsilaterali come primo evento a 5 anni e nell'ipotesi che tale tasso nel gruppo di terapia standard sia del 4%, accettando come Hazard Ratio massimo inferiore a 1.5 ed errore α e β pari rispettivamente a 0,05 e 0,10 e test ad una coda.

Le sopravvivenze saranno calcolate utilizzando il metodo di Kaplan-Meier. L'hazard ratio (HR) sarà calcolato utilizzando il modello di Cox e verrà riportato il suo intervallo di confidenza al 95 %.

E' prevista una commissione indipendente (comitato di monitoraggio) per il controllo dei dati e le relative valutazioni scientifiche che si riunirà periodicamente. La commissione costituita da membri indipendenti riceverà resoconti periodici dal parte del data center e provvederà ad inviare i propri commenti e raccomandazioni al Comitato direttivo e al Comitato scientifico dello studi.

Il comitato di monitoraggio stabilirà in base alle analisi ad interim relative agli eventi osservati sia riguardo gli endpoint primari che secondari l'eventuale interruzione precoce dello studio.

Aspetti etici e consenso informato

Per la partecipazione allo studio è previsto un consenso informato appositamente redatto e sottoposto all'approvazione dei Comitati Etici.

Lo studio clinico sarà condotto secondo i principi etici della Dichiarazione di Helsinki, le linee guida di GCP, le leggi e attività regolatorie italiane per la conduzione degli studi clinici.

Prima dell'attivazione formale dello studio è prevista la sua approvazione/parere unico da parte del Comitato Etico di riferimento del gruppo proponente. I singoli sperimentatori delle diverse strutture partecipanti sono direttamente responsabili della sottomissione a approvazione del protocollo da parte dei loro Comitati Etici.